

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1913

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

N°

104

Contribution à l'Étude
de la Réaction de l'Antigène
dans le diagnostic de la tuberculose rénale

PAR

Augustin CHATONIER

Né à Bort (Corrèze), le 28 janvier 1884

Président : MONSIEUR MAURICE LETULLE, PROFESSEUR

PARIS

IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Ar^t).

—
1913

104

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1913

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE



Contribution à l'Étude
de la Réaction de l'Antigène
dans le diagnostic de la tuberculose rénale

PAR

Augustin CHATONIER

Né à Bort (Corrèze), le 28 janvier 1884

Président : MONSIEUR MAURICE LETULLE, PROFESSEUR

PARIS

IMPRIMERIE DES THÈSES DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Ar^t).

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	Professeurs	M. LANDOUZY
		MM.
Anatomie		NICOLAS
Physiologie		CH. RICHET
Physique médicale.		WEISS
Chimie organique et Chimie générale		DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.		BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales.		ACHARD
Pathologie médicale.		WIDAL
Pathologie chirurgicale.		TEISSIER
Anatomie pathologique.		LEJARS.
Histologie.		PIERRE MARIE.
Opérations et appareils.		PRENANT
Pharmacologie et matière médicale.		Auguste BROCA.
Thérapeutique		POUCHET
Hygiène.		MARFAN
Médecine légale		CHANTEMESSE
Histoire de la médecine et de la chirurgie.		THOINOT
Pathologie expérimentale et comparée.		LETULLE
		ROGER
Clinique médicale.		DEBOVE
		LANDOUZY
		GILBERT
		CHAUFFARD
Maladies des enfants.		HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		GILBERT BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux		DEJERINE
		PIERRE DELBET
Clinique chirurgicale.		QUENU
		RECLUS
		HARTMANN
Clinique ophtalmologique.		DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.		LEGUEU
		BAR
Clinique d'accouchements		PINARD
		RIBEMONT-DES-
		SAIGNE
Clinique gynécologique.		POZZI
Clinique chirurgicale infantile		KIRMISSON
Clinique thérapeutique.		A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBoullet	RIBIERE
BERNARD	GUILLAIN	LERI.	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LOEPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET ANDRÉ	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	LABBE HENRI	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVAS	MULON	SCHWARTZ
CHAMPY	TINE.	NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
COUVELAIRE	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE	LEQUEUX	BETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR LETULLE

PROFESSEUR A LA FACULTÉ
MÉDECIN DE L'HÔPITAL BOUCICAUT
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Officier de la Légion d'Honneur

Hommage respectueux.

A MES MAITRES DE L'ÉCOLE
DE CLERMONT-FERRAND

MESSIEURS LES DOCTEURS DU CAZAL, BOUSQUET,
MARIN, BILLARD, DIONYS DU SÉJOUR, BUY
et ARGAUD.

A MES MAITRES DE STAGE DE LA FACULTÉ
DE PARIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR DE LAPERSONNE.

MONSIEUR LE DOCTEUR DOLERIS, ACCOUCHEUR DES HÔPITALS.

A MONSIEUR LE DOCTEUR LÉON BERNARD
PROFESSEUR A LA FACULTÉ, MÉDECIN DE L'HÔPITAL LAENNEC

*Qui a bien voulu nous admettre
dans son laboratoire.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR MICHON
CHIRURGIEN DES HÔPITALS

A MESSIEURS CHEVASSU, PROFESSEUR A LA FACULTÉ,
CHIRURGIEN-DENTISTE.

HEITZ-BOYER, CHIRURGIEN DES HÔPITALS.

A MESSIEURS DEBRÉ et PARAF

*à qui nous exprimons tout particulièrement
notre gratitude pour leurs conseils
éclairés et le bienveillant accueil qu'ils
nous ont toujours fait.*

INTRODUCTION

Le diagnostic de la tuberculose rénale (tuberculose ulcéro-caséreuse, chirurgicale du rein) est le plus souvent et surtout au début très difficile ; aussi Tuffier a-t-il pu dire « qu'aucune autre affection rénale ne donne lieu à des accidents plus variés et n'est plus fertile en erreurs de diagnostic que la tuberculose rénale. Cependant il est d'une très grande importance de pouvoir établir un diagnostic précoce de cette affection ; le seul traitement curatif étant en définitive la néphrectomie, réserve faite des contre-indications tirées de l'état de l'autre rein et de lésions bacillaires notables de poumons et des organes génitaux, il y a intérêt pour la tuberculose comme pour le cancer du rein à intervenir le plus tôt possible, dès que le diagnostic est posé, pour s'assurer les meilleures chances de succès.

L'invasion du rein par le bacille de Koch est insidieuse et ne se traduit pendant fort longtemps par aucun symptôme capable d'attirer l'attention du côté de cet organe : ce ne sont le plus souvent que des phénomènes de réaction vésicale pouvant simuler une cystite banale qui conduisent le malade chez son médecin et un exa-

men même très minutieux ne permet pas à cette période de déceler le moindre symptôme rénal.

La pollakiurie peut passer inaperçue ou ne pas inquiéter le malade, ne pas se distinguer de la pollakiurie d'une cystite simple ou d'une cystite calculeuse.

La polyurie claire est un phénomène qui n'a rien de caractéristique et qui peut se retrouver dans d'autres affections, par exemple au cours du diabète, de certains états nerveux, des néphrites chroniques.

Les mictions douloureuses et impérieuses, les douleurs spontanées dans la région hypogastrique ou provoquées par la palpation n'ont rien de pathognomonique. Si au contraire la vessie n'est pas douloureuse à la palpation ni à l'exploration instrumentale on pensera à une cytalgie réflexe, mais il restera alors à faire le diagnostic des différentes affections rénales pouvant la provoquer, ce qui sera la plupart du temps impossible, l'examen clinique des reins ne donnant pas de résultats.

HÉMATURIE. — « L'hématurie est un symptôme capital mais inconstant de la tuberculose rénale ; de même qu'une tuberculose pulmonaire peut évoluer sans hémoptysie, une tuberculose rénale peut en effet évoluer sans hématurie. » (Braun et Cruet).

L'hématurie présente une valeur diagnostique très importante dans la tuberculose rénale mais variable suivant l'époque de son apparition.

L'hématurie précoce, prémonitoire est le plus souvent indolore, discrète, ne se renouvelant pas et pouvant

précéder de quelques semaines à plusieurs années les autres signes de tuberculose rénale (observation 8). Une telle hématurie qui attire l'attention sur le rein a une très grande valeur, mais elle peut passer inaperçue du malade ou être attribuée soit à une congestion rénale, soit à une néphrite à frigore.

L'hématurie du début et de la période d'état de la tuberculose rénale présente les principaux caractères suivants : elle est totale, peu modifiée par le repos, incolore, discrète, capricieuse, mais en réalité cette hématurie peut affecter les modalités les plus diverses et contribuer à égarer le diagnostic.

A côté des hématuries totales coexistent parfois dans la tuberculose rénale d'autres hématuries terminales dues le plus souvent à une cystite tuberculeuse.

L'hématurie peut être provoquée ou augmentée par la marche, la fatigue, atténuée par le repos. Si les hématuries de tuberculose sont ordinairement indolores elles sont parfois très douloureuses, au point de simuler des crises de coliques néphrétiques (observation 13) et la radiographie elle-même peut dans ce cas devenir une cause d'erreur car la tuberculose rénale peut produire des calculs phosphatiques. Dans certains cas enfin l'hématurie bien loin d'être discrète devient très abondante constituant alors le symptôme dominant parfois unique de la tuberculose rénale. Il faut distinguer cette hématurie des hématuries du rein mobile, de la grossesse, de l'hématurie hystérique, de l'hématurie des pays chauds, mais surtout des hématuries provoquées par

une tumeur du rein qui revêtent les mêmes caractères.

L'hématurie peut-être enfin le symptôme unique et isolé d'une néphrite.

DOULEUR. — La douleur est un signe inconstant de tuberculose rénale. Sa valeur diagnostique varie suivant qu'elle apparaît comme symptôme précoce en même temps que l'hématurie ou l'albuminurie prémonitoires ou qu'elle ne se montre qu'à la période d'état en même temps que la pyurie.

Dans quelques cas cette douleur est peu marquée et elle manque le plus souvent. Mais parfois la tuberculose rénale revêt nettement le type de coliques néphrétiques et se présente sous la forme de crises se renouvelant avec une telle fréquence et une telle intensité qu'elles font croire à une affection rénale douloureuse et sont susceptibles d'égarer le diagnostic.

PYURIE. — La pyurie manque au début et n'est qu'un symptôme d'état de la tuberculose rénale. Aucun caractère clinique ne permet d'établir qu'elle vient du rein ni de la distinguer de la pyurie d'une lithiase infectée ou d'une pyurie provoquée par une pyélo-néphrite banale.

EXAMEN DE L'APPAREIL URO-GÉNITAL. — L'examen de l'urètre ne donne pas de résultats intéressants.

L'examen de la vessie est par contre très important. La coexistence d'une vessie à capacité normale, pas

douloureuse, ni à la palpation, ni à l'exploration instrumentale, ayant conservé sa contractilité avec une pollakiurie douloureuse et une polyurie légèrement trouble est un signe d'une grande valeur, mais très inconstant. Si au contraire la vessie est malade il reste à établir si cette cystite est tuberculeuse et s'il y a en même temps tuberculose rénale. La clinique seule peut rarement donner la solution de ce problème.

REINS. — « En général dans la tuberculose rénale précoce on ne peut arriver à sentir les reins et on ne détermine à leur niveau aucune douleur. C'est un point que nous désirons mettre en évidence car il explique l'impossibilité où l'on est cliniquement en l'absence d'hématurie, d'albuminurie, de localiser la lésion au rein et surtout de faire un diagnostic de côté. Même dans les cas assez avancés, à plus forte raison dans les cas vraiment précoces, la tuberculose peut ne donner lieu à aucun signe physique du côté du rein » (Braun et Cruet).

APPAREIL GÉNITAL. — L'examen de l'appareil génital permet de rencontrer souvent des lésions de tuberculose qui peuvent venir à l'appui d'un diagnostic hésitant, mais à condition toutefois que leur nature soit bien établie et que l'on ne soit pas en présence d'une tuberculose génitale primitive.

ÉTAT GÉNÉRAL. — On ne saurait tirer aucune indication de l'état général car on peut observer des malades

porteurs de lésions rénales avancées avec un état général excellent, d'autres tuberculeux rénaux étant au contraire amaigris et cachectiques.

La recherche d'un foyer de tuberculose pulmonaire n'est pas non plus d'une grande utilité, la tuberculose rénale pouvant évoluer sur des sujets ayant des poumons normaux ou se rencontrer avec des signes nets de ramollissement.

Pour nous résumer, il résulte de ce qui précède que le diagnostic de la tuberculose rénale est très difficile à porter avec les seules ressources tirées de la clinique.

Aucun des symptômes de cette affection n'est absolument caractéristique et chacun d'eux pris à part peut prêter à erreur. Toutefois la réunion de plusieurs de ces symptômes dans de certaines conditions peut permettre d'établir un diagnostic clinique ferme de tuberculose rénale, mais ce n'est qu'à la période d'état de la maladie, quand évoluant déjà depuis longtemps elle a pu affaiblir le malade, toucher les deux reins et compromettre le succès d'une tentative opératoire ou rendre toute intervention impossible. Aussi a-t-on eu recours à des procédés d'investigation donnant des résultats plus précis et surtout plus précoces.

EXAMENS DE LABORATOIRE. — L'examen histologique du culot de centrifugation d'une urine tuberculeuse montre dans la majorité des cas des polynucléaires déformés, altérés, dégénérés, qui n'ont rien de pathogno-

monique. Il n'y a pas de formule histologique de la tuberculose rénale.

La présence de cylindres, de sang, de cellules épithéliales indique seulement une atteinte du rein sans en déterminer la nature ; de plus ces éléments ne se trouvent dans l'urine qu'à une phase déjà assez avancée de l'affection.

La recherche du bacille de Koch dans les urines d'un malade soupçonné de tuberculose rénale est d'un intérêt capital et son résultat positif entraîne un diagnostic de certitude, à part quelques rares exceptions.

La technique de la recherche que nous ne rappelons que pour mémoire est la suivante : coloration au Ziehl, décoloration à l'acide nitrique puis à l'alcool absolu, enfin recoloration rapide au bleu de méthylène ; avec un emploi rigoureux de cette méthode il est le plus souvent facile d'éliminer les bacilles dits acido-résistants. Ces bacilles se trouvant surtout dans la partie antérieure de l'urètre, on évitera toute cause d'erreur en procédant à des recherches sur les urines recueillies directement dans la vessie ou mieux encore en pratiquant un cathétérisme de l'urètre. Nous avons dit qu'une recherche positive permet d'affirmer l'existence d'une tuberculose rénale cependant divers auteurs : Jousset, Bernard et Salomon ont signalé la présence de baccillurie chez des tuberculeux pulmonaires, sans lésions spécifiques du rein, mais ce sont là des faits extrêmement rares. Une recherche négative au contraire ne permet pas d'éliminer le diagnostic de tuberculose rénale.

En effet, au début de la tuberculose rénale, les urines sont claires et stériles ; même à la période d'état lorsqu'existent des lésions étendues occupant une partie très notable du parenchyme rénal les noyaux caséeux peuvent être isolés par une zone de sclérose l'urine renferme alors peu de leucocytes, souvent pas de bacilles, et les différents examens donnent un résultat négatif.

La recherche indirecte du bacille de Koch se pratique par l'injection sous-cutanée et intra-péritonéale au cobaye du dépôt de l'urine centrifugée et c'est là une méthode de diagnostic beaucoup plus sûre que la précédente. Dans les cas positifs on trouve à l'autopsie, au bout de 4 à 6 semaines environ des lésions non douteuses, reconnaissables microscopiquement. En cas d'hésitation sur la nature de ces lésions, un examen microscopique permet de déceler la présence de bacilles de Koch dans les tissus ou les organes malades.

Cependant cette méthode reste parfois négative dans les cas de tuberculose rénale le plus souvent au début lorsque l'urine est claire et ne contient pas de pus et quelquefois en présence de pyurie ; plusieurs auteurs ont du reste cité des cas où les cavernes tuberculeuses du rein, elles-mêmes, ne contenaient pas de bacilles.

Sans vouloir discuter la valeur d'une méthode dont l'importance pratique est considérable, nous ferons toutefois observer quelle se montre souvent infidèle, surtout au début de la tuberculose rénale, et que d'autre part le résultat ne peut être obtenue qu'au bout de six semaines environ, alors que la tuberculose rénale est

une affection qu'il importe de dépister de façon précoce pour les raisons indiquées précédemment. Nous ne ferons que citer pour terminer cette étude les méthodes de l'ophtalmo-réaction et de la cuti-réaction de Calmette qui se montrent positives chez tout sujet porteur d'une lésion bacillaire qu'elle qu'en soit la localisation.

La méthode de Bordet et Gengou qui s'est montrée si féconde en applications d'un grand intérêt, n'a pas donné dans le diagnostic de la tuberculose les résultats qu'on pouvait espérer. Malgré de nombreuses recherches et des techniques variées elle ne peut être jusqu'à présent d'aucun intérêt pour le clinicien dans le diagnostic de la tuberculose, car la présence d'anti corps tuberculeux est inconstante chez les malades.

« Pour utiliser la réaction de fixation suivant la méthode usuelle, on se sert d'un antigène connu tuberculine, émulsion de bacilles et l'on cherche à mettre en évidence la présence d'anticorps dans le sang ou dans les humeurs ; or, ne peut-on pas employer inversement un anticorps connu pour déceler dans le liquide à examiner la présence d'un antigène ? En mettant une urine émise par un rein atteint de tuberculose en présence d'un sérum riche en anticorps tuberculeux on doit, à condition de suivre une technique convenable, obtenir une déviation du complément et constater ainsi la présence sinon du bacille lui-même sous la forme virulente et figurée, tout au moins de produits émanés de lui qui représentent bien en réalité l'antigène tuberculeux. »
Telle est la méthode que MM. Debré et Paraf ont appli-

qué au diagnostic de la tuberculose rénale et qu'ils ont appelé la « réaction de l'antigène ».

Nous avons eu l'occasion d'expérimenter cette méthode dans l'étude de quelques cas de tuberculose rénale et nous allons exposer les résultats de nos recherches.

Nous croyons faire précéder la technique de la réaction de l'antigène d'un résumé rapide du principe de la méthode de déviation du complément de Bordet et Gengou d'après Armand Delille.

La réaction de déviation du complément de Bordet et Gengou

Si l'on pratique sur un animal : cobaye par exemple, plusieurs injections intra-péritonéales de globules de lapin à petites doses le sérum du cobaye ainsi préparé acquiert le pouvoir de détruire, d'hémolyser *in vitro* les globules de lapin. Si l'on remet une nouvelle quantité de ce sérum ainsi préparé, mais après l'avoir chauffé à 55°, en présence d'hématies de lapin l'hémolyse ne se produit plus. Cependant le pouvoir hémolytique n'a pas disparu car ce sérum hémolyse à nouveau si on lui ajoute une petite quantité de sérum non chauffé d'un cobaye non préparé. Le sérum ainsi ajouté n'étant pas par lui-même hémolytique n'a fait que réactiver l'hémolytine qui existait à l'état latent dans le sérum chauffé. Il s'agit en réalité d'une substance active qui a besoin pour agir d'un COMPLÉMENT qui n'existe que dans les sérums non chauffés.

Si on place au contact dans une étuve des globules de lapin avec du sérum de cobaye hémolytique chauffé

à 55°, si après un séjour d'une heure on centrifuge ces globules et après les avoir lavés trois fois avec de l'eau salée physiologique on ajoute un peu de sérum neuf, l'hémolyse se produira. La substance hémolytique s'est donc fixée sur ces globules, elle les a sensibilisés, d'où son nom de sensibilisatrice.

On donne au contraire le nom d'alexine au complément détruit par la chaleur à 55°. Si on reprend le sérum hémolytique qui a été en contact avec ces globules et qu'on le remette en présence d'autres globules, après l'avoir réactivé avec du sérum neuf, l'hémolyse ne se produira plus, les premiers globules ont absorbé et épuisé la sensibilisatrice. La sensibilisatrice est donc un produit d'immunisation spécifique ; par exemple un sérum hémolytique pour le mouton, obtenu chez le lapin par des injections de globules de mouton reste sans action sur des hématies de bœuf, de chien ou de toute autre espèce animale. Par opposition à la fragilité de l'alexine ou complément au chauffage, la sensibilisatrice résiste jusqu'à la température de 70°.

L'alexine n'est pas produit d'immunisation, elle n'est pas spécifique, elle est commune à tous les sérums neufs et frais.

Ainsi un sérum de lapin préparé par des injections de globules de mouton et hémolytique pour ces globules chauffé à 55° perd son pouvoir hémolytique mais peut être réactivé non seulement par un sérum de lapin neuf mais également par un sérum neuf de toute espèce.

Si on met des globules rouges sensibilisés en pré-

sence d'un sérum neuf l'hémolyse se produit, mais si on reprend ce sérum et qu'on le mette en présence d'autres globules sensibilisés l'hémolyse ne se produit plus. L'alexine existant en quantité relativement restreinte dans le sérum a été épuisée par son contact avec les premiers globules. Par contre si l'on met en présence d'un sérum neuf des globules d'une autre espèce non sensibilisés l'hémolyse ne se produit naturellement pas mais si on reprend ce sérum et si l'on remet en présence d'autres globules sensibilisés il les hémolyse ; l'alexine ne se fixe donc pas sur les globules s'il n'y a pas comme intermédiaire une sensibilisatrice.

Il y a homologie parfaite entre le phénomène de la bactériolyse et celui de l'hémolyse.

La sensibilisatrice bactériolytique est comme la sensibilisatrice hémolytique produit d'immunisation spécifique et sert d'ambocepteur pour l'absorption de l'alexine ou complément.

L'alexine est au contraire la même substance qui agit dans la bactériolyse et l'hémolyse puisqu'on peut dépouiller un sérum neuf de son alexine soit au moyen de globules sensibilisés soit au moyen de bactéries sensibilisées. Telle est la base de la méthode de déviation du complément de Bordet et Gengou.

Tout organisme réagit vis-à-vis d'un antigène déterminé par la production d'un anti-corps correspondant, cet anticorps est spécifique et l'alexine d'un sérum quelconque est absorbée par un mélange antigène + anti-corps dans des proportions voulues de telle sorte que

le sérum épuisé en alexine, reste sans action si on le met ensuite en présence d'un autre groupement antigène + anticorps.

Soit un sérum d'animal immunisé contre le choléra. Si on met ce sérum chauffé en présence de vibrions cholériques les sensibilisatrices anticholériques se fixeront sur les vibrions. Si on ajoute du sérum de cobaye neuf les vibrions sensibilisés fixeront l'alexine. Si on ajoute ensuite des globules rouges sensibilisés dans ce sérum ils n'y trouveront plus d'alexine et l'hémolyse ne se fera plus. On dit alors que les vibrions cholériques sensibilisés ont fixé l'alexine, dévié le complément.

Le procédé le plus simple pour constater la déviation du complément par un antigène sensibilisé est d'ajouter ensuite des globules sensibilisés, la réaction appréciable au simple examen des tubes permet de voir si l'hémolyse ne se fait pas ou se fait, indiquant ainsi que le complément a été dévié ou est encore libre.

S'il s'agit de chercher par exemple si le sérum d'un individu donné contient des sensibilisatrices cholériques, il suffit de mettre ce sérum, préalablement chauffé à 55° pour détruire l'alexine, en contact avec des vibrions cholériques dans des conditions et en proportions voulues. Si ce mélange dévie le complément d'un sérum neuf ajouté c'est qu'il contenait bien des anticorps cholériques, la réaction étant rigoureusement spécifique.

Pour déceler la présence d'un anticorps présumé dans un sérum donné, il suffit de mettre en contact avec l'antigène correspondant un échantillon chauffé à 35° du

sérum en question, puis d'ajouter un sérum neuf. La déviation du complément (décelée par l'absence d'hémolyse de globules sensibilisés ultérieurement ajoutés) manifestera l'existence de ces anticorps.

Réaction de l'Antigène-Technique

URINES. — Les urines à examiner doivent être recueillies aussi aseptiquement que possible bien que leur infection ne soit pas un obstacle à la pratique de la réaction de l'antigène. La quantité à recueillir est minime et il suffit de 4 cm 02 d'urine pour une réaction ; ce qui est un avantage très appréciable dans les cas de cathétérisme urétéral par exemple.

Si l'on pratique la réaction avec de l'urine fraîchement émise on peut observer un pouvoir-anticomplémentaire de cette urine, aussi il est préférable de la conserver pendant un ou deux jours dans une glacière mais en ayant bien soin d'éviter l'introduction de toute substance étrangère. Au cas d'urines extrêmement purulentes il faut pratiquer une dilution au 1/10 avec de l'eau physiologique. Il n'y a pas en pratique à tenir compte de la présence d'anticorps libres dans les urines que l'on examine et à craindre que ce mélange antigène anticorps ne réalise *in vitro* en présence d'alexine une fixation du complément. Si ces anticorps existaient en quantité suffisante pour fixer le complément il n'y au-

rait pas hémolyse dans les tubes témoins et l'urine ferait partie de la catégorie des urines anti-complémentaires ; il suffit donc de chauffer les urines pendant une demi-heure à 55° pour les inactiver.

ANTICORPS. — Comme anticorps on emploie un sérum antituberculeux, riche en sensibilisatrices prélevé sur des chevaux auxquels on a pratiqué des injections d'antigène tuberculeux (Sérum dû à l'obligation du professeur Vallée d'Alfort). Pour le titrer on recherche sa teneur en sensibilisatrices par la méthode de déviation du complément de Bordet et Gengou.

TITRAGE DU SÉRUM. — Un centigramme d'une culture de bacilles sur pommes de terre préalablement tués par un séjour d'une 1/2 heure à l'autoclave à 120° est broyée puis diluée dans 100 cm³ d'eau physiologique. Cette émulsion est employée comme antigène à la dose de 0.4, après avoir vérifié qu'elle ne possède ni action hémolytique, ni action anti-hémolytique à cette dose.

Tableau du Titrage du Sérum Antituberculeux

Tubes	Antigène Emulsion de bacilles	Anticorps Sérum à titrer	Alexine titrée	Eau physiologique	Sérum hémolytique	Globules de Mouton 1/20	Résultats après une demi-heure d'étuve à 37°
1	0.4	0.05	0.1	12.5	0.2	1 cm.	Hémolyse
2	0.4	0.1	0.1	12	0.2	1 cm.	Pas d'hémolyse
3	0.4	0.2	0.1	11	0.2	1 cm.	id.
4	0.4	0.3	0.1	10	0.2	1 cm.	id.
5	—	0.05	0.1	16.5	0.2	1 cm.	Hémolyse totale
6	—	0.1	0.1	16	0.2	1 cm.	id.
7	—	0.2	0.1	15	0.2	1 cm.	id.
8	—	0.3	0.1	14	0.2	1 cm.	Hémolyse très légère
9	0.4	—	0.1	13	0.2	1 cm.	Hémolyse totale
10	0.4	—	0.1	14	0.2	1 cm.	Pas d'hémolyse

La dose de sérum à employer est celle qui fait dévier complètement le complément sans être anti-hémolytique. Dans le tableau de titrage ci-joint la dose à employer varie entre 0,1 et 0,2 ; avec 0,3 on observe un léger pouvoir anti-hémolytique.

ALEXINE. — L'alexine est fournie par un cobaye que l'on tue par section des carotides quelques heures avant de pratiquer la réaction ; le sérum de ce cobaye est dilué dans trois fois son volume d'eau et sa teneur en alexine établie par la technique habituelle. La dose d'alexine bonne à employer est la plus faible qui permet l'hémolyse totale après une demi-heure d'étuve à 37°.

Dans le tableau de titrage de l'alexine jusqu'au tube 3 il n'y a pas assez d'alexine, le tube 3 où l'hémolyse est totale contient la dose suffisante ; le tube 4 en contient trop.

Tableau du titrage de l'alexine

Tubes	Sérum de cobaye frais dilué à 1/4	Globules de mouton dans l'eau physiologique 1/20	Sérum hémolyti- que anti-chauffé	Eau physiologique	Résultats après une demi-heure d'étuve à 37°
1	0.05	1 c/m	0.2	0.75	Pas d'hémolyse
2	0.1	1 c/m	0.2	0.70	Hémoyse partielle
3	0.2	1 c/m	0.2	0.60	Hémolyse totale
4	0.3	1 c/m	0.2	0.50	id.

3° SYSTÈME HÉMOLYTIQUE. — Globules de mouton.
Sérum de lapin, anti-mouton.

Les globules de mouton doivent être recueillis frais dans des récipients stérilisés. Il faut les défibriner et les laver au moyen de plusieurs centrifugations successives dans de l'eau salée.

Il faut en suite les diluer au $1/20$ dans de l'eau physiologique.

Si on ne les emploie pas le jour même, il faut les conserver dans une glacière mais au bout de 4 jours environ ils ne sont plus utilisables.

Toutefois la stabilisation des globules au moyen du formol par la méthode d'Armand Delille et Launoy permet de les conserver trois semaines.

Le sérum hémolytique est fourni par des lapins qui ont reçu des injections de globules de moutons. On pratique à cinq ou six jours d'intervalles sous la peau ou dans le péritoine d'un lapin trois injections de sang de mouton défibriné et lavé. La première injection est de 5 centimètres cubes, la seconde de 7 cm 3, la troisième de 10 cm 3.

Une semaine après la dernière injection, on sacrifie l'animal ; le sérum est recueilli aseptiquement, chauffé à 55° pour détruire l'alexine, puis placer dans des ampoules scellées. On dose ensuite l'activité hémolytique de ce sérum en procédant comme il est indiqué dans le tableau.

Tableau de titrage du sérum hémolytique de lapin

Tubes	Sérum hémolytique de lapin chauffé 0,2 Dilution variable dans l'eau physiologique	Globules de cobaye 1/20	Alexine de cobaye diluée 1/4	Eau physiologique	Résultats au bout d'une demi-heure d'étuve à 37°
1	1/30	1 cm	0,1	0,7	Pas d'hémolyse.
2	1/25	0 cm	0,1	0,7	Hémolyse légère.
3	1/20	1 cm	0,1	0,7	Hémolyse totale.
4	1/15	1 cm	0,1	0,7	Id.
5	1/10	1 cm	0,1	0,7	Id.
6	1/5	1 cm	0,1	0,7	Id.

Avant de pratiquer la réaction de l'antigène il faut procéder à deux réactions : le titrage de l'alexine et le titrage du sérum tuberculeux comme il a été indiqué précédemment. La teneur du sérum en sensibilisatrices ne varie pas. Aussi est-il superflu de recommencer le titrage pour chaque série de réactions mais ce sérum en vieillissant surtout s'il est infecté peut devenir anti-hémolytique ou anti-complémentaire et par suite empêcher l'hémolyse.

Il faut donc s'assurer que le sérum antituberculeux que l'on emploie n'a pas le moindre pouvoir antihémolytique à la dose utile car un pouvoir antihémolytique du sérum même léger, s'ajoutant à un pouvoir analogue des urines à examiner pourrait donner lieu à une fausse déviation du complément qui induirait en erreur :

Tableau de vérification
du pouvoir anti-hémolytique du sérum.

Tubes	Sérum Vallée	Alexine	Sérum hémolytique	Globules mouton	Résultats après une demi-heure d'étuve
1	0.2	0.1	0.2	1	Hémolyse
2	0.2	—	0.2	1	Pas d'hémolyse

La réaction de l'antigène comporte 7 tubes, les trois premiers, ceux où se pratique la réaction, les quatre autres servant de témoins.

Les tubes témoins 3, 4 et 5 ont pour but de montrer le pouvoir anti-hémolytique de l'urine examinée, le tube témoin n° 6 son pouvoir hémolytique, s'ils existent.

Réaction positive

Tubes	Urines (antigènes)	Sérum antituberculeux (Anticorps) Vallée titré	Aléxine de cobaye fraîche et titrée	Eau physiologique	Sérum hémolytique antimouton titré	Globules 1/20	Résultats après une demi-heure d'étuve à 37°
1	0,4	0,1	0,1	1,2	0,2	1 cm	Pas d'hémolyse
2	0,6	0,1	0,1	1	0,2	1 cm	id.
3	0,8	0,1	0,1	0,8	0,2	1 cm	id.
4	0,4	—	0,1	1,3	0,2	1 cm	Hémolyse totale
5	0,6	—	0,1	1,1	0,2	1 cm	id.
6	0,8	—	0,1	0,9	0,2	1 cm	id.
7	0,8	0,1	—	0,9	0,2	1 cm	Pas d'hémolyse

Réaction négative

Tubes	Urines (Antigènes)	Sérum antituberculeux (Anticorps) Vallée titré	Alexine de cobaye fraîche et filtrée	Eau physiologique	2 heures d'écluse à 37°	Sérum hémolytique antimouton titré	Globules 1/20	RÉSULTATS après une demi heure d'écluse à 37°
1	0.4	0.1	0.1	1.2		0.2	1 cm.	Hémolyse totale.
2	0.6	0.1	0.1	1		0.2	id.	id.
3	0.8	0.1	0.1	0.8		0.2	id.	id.
4	0.4	—	0.1	1.3		0.2	id.	id.
5	0.6	—	0.1	1.1		0.2	id.	id.
6	0.8	—	0.1	0.9		0.2	id.	id.
7	0.8	0.1	—	0.9		0.2	id.	Pas d'hémolyse.

Tous les tubes seront maintenus à l'éluve à 37° pendant deux heures en ayant soin de les agiter de temps en temps, puis on ajoute le système hémolytique ; on replace à l'éluve toujours à 37° pendant une demi-heure et la réaction est achevée. Le résultat doit être lu environ une demi-heure après la sortie de l'éluve.

Pas d'hémolyse dans les tubes 1, 2, 3, 7	} Réaction positive
Hémolyse dans les tubes 3, 4, 5	
Hémolyse dans les tubes 1, 2, 3, 4, 5, 6	} Réaction négative
Pas d'hémolyse dans le tube 7	

S'il y a hémolyse dans tous les tubes c'est que l'urine possède un pouvoir hémolytique et dans ce cas la réaction est impossible mais c'est là un fait tout à fait exceptionnel.

Si, au contraire, l'hémolyse ne se produit dans aucun des tubes, cela tient à ce que l'urine possède un pouvoir anti-hémolytique.

Dans ce dernier cas si l'on a à faire à une urine purulente « il suffit le plus souvent de diluer au 1/10 le culot de centrifugation pour faire disparaître ce pouvoir anti-hémolytique ».

Dans le cas d'urines claires il peut se faire que l'antigène absorbe une certaine quantité d'alexine et empêche l'hémolyse de produire : il faudra donc déterminer la quantité d'alexine à ajouter à la dose donnée d'antigène ; il peut aussi exister dans les urines une certaine quantité d'anticorps libres mais il suffira alors d'ajouter de l'alexine en excès dans les tubes où se fait la réaction.

On prend donc des tubes contenant respectivement

0.4, 0.6, 0.8 d'urine et dans ces tubes on met des doses progressivement croissantes d'alexine jusqu'à hémolyse totale.

Les tubes où l'hémolyse sera complète indiqueront la dose nécessaire et suffisante d'alexine pour supprimer le pouvoir anti complémentaire de l'urine.

Dans le tableau ci-joint les doses d'alexine seront respectivement de 0,2 pour 0.4 d'urine, de 0.3 pour 0.6 d'urine, et de 0.4 pour 0.8 d'urine.

Titration du pouvoir anti-complémentaire

Tubes	Urines antigènes	Alexine de cobaye	Eau physiologique	Sérum hémolytique	Globules 1/20	Résultats après une demi-heure d'étuve à 37°
1	0.4	0.1	1.3	0.02	1 cm.	Pas d'hémolyse
2	0.4	0.2	1.2	0.02	1 cm.	Hémolyse totale
3	0.4	0.3	1.1	0.02	1 cm.	id.
4	0.4	0.4	1	0.02	1 cm.	id.
5	0.6	0.1	1.1	0.02	1 cm.	Pas d'hémolyse
6	0.6	0.2	1	0.02	1 cm.	Hémolyse légère
7	0.6	0.3	0.9	0.02	1 cm.	Hémolyse totale
8	0.6	0.4	0.8	0.02	1 cm.	id.
9	0.8	0.1	0.9	0.02	1 cm.	Pas d'hémolyse
10	0.8	0.2	0.8	0.02	1 cm.	id.
11	0.8	0.3	0.7	0.02	1 cm.	Hémolyse légère
12	0.8	0.4	0.6	0.02	1 cm.	Hémolyse totale

Les erreurs de la réaction

Comme nous venons de le voir par l'étude des observations de cette thèse la réaction de l'antigène ne nous a personnellement fourni aucun résultat erroné. Toutefois il importe de savoir que cette réaction peut, comme toute réaction biologique être sujette à l'erreur. Sans parler de la réaction de Wassermann qui n'est pas une application directe de la méthode de Bordet et Gengou et dont le mécanisme est spécial nous rappellerons par exemple que la méthode de fixation du complément adopté par Weinberg et Parvu au diagnostic des kystes hydatiques a fourni un certain nombre de résultats erronés. Des cas ont été publiés qui témoignent d'erreurs de la réaction dans les deux sens : réactions négatives dans les cas de kyste hydatique à « toxicité enclose » (Chauffard), réactions positives dans des cas de sarcome du foie ; de syphilis du foie, etc... Malgré cela, personne ne se refuse à accorder à la réaction de Weinberg le grand intérêt qu'elle mérite pour le diagnostic de l'échinococcose.

Il nous paraît certain qu'au fur et à mesure que la réaction de l'antigène prendra une extension plus grande, sa valeur sera fortifiée, mais aussi que de réactions erronées pourront être signalées. Jusqu'à présent sur les 175 réactions pratiquées par MM. Debré et Paraf pour élucider le diagnostic de tuberculose ulcéro-caséuse des voies urinaires, il n'a été observé en tout que 2 réactions probablement erronées et une réaction fausse. Sur 32 réactions pratiquées par M. Albert Koch, une seule a été inexacte. Voici le résumé de ces 4 observations ;

La première malade a été étudiée par MM. Debré et Paraf en collaboration avec M. Heitz Boyer. Il s'agissait d'une malade ayant présenté depuis deux ans des crises rénales répétées à droite, crises qui ont provoqué à Saragosse une néphrostomie, qui aurait montré un rein sain. Douleurs continuelles de ce côté au point que la malade devient morphinomane.

Elle consulte à Barcelone et en Suisse et on aurait constaté du bacille de Koch dans les urines. Cathétérisme urétéral double à Necker le 21 septembre 1911 : Urine du rein droit : réaction positive. Rein gauche : négative. L'inoculation au cobaye des urines totales a été négative. Mais il faut signaler que la réaction a été pratiquée dans de mauvaises conditions, la malade retournant le soir même en Espagne, demandait un résultat immédiat. Le départ de la malade ne permit pas de recommencer l'épreuve.

La deuxième observation est celle d'une malade qui présentait quelques signes de cystite. La réaction de

l'antigène, pratiquée avec les urines, fut deux fois positive. L'inoculation des urines au cobaye fut négative. La malade quitta l'hôpital et ne put être étudiée ultérieurement.

Cette observation ne montre pas en réalité une erreur mais bien la délicatesse de la réaction qui permet de déceler une tuberculose rénale alors que l'inoculation ne peut donner aucun résultat. (Voir observation 13.)

La troisième observation, de M. Chevassu, est celle d'une malade qui présentait une pyurie entretenue par une poche pelvienne suppurée, ouverte dans la vessie. La réaction de l'antigène pratiquée avec ses urines fut positive. La masse pelvienne fut extirpée : elle était formée par une grosse poche à diverticules multiples, située au niveau des annexes droites et dans laquelle l'examen microscopique ne révéla qu'une formidable accumulation de cellules mononucléés. L'inoculation au cobaye d'un fragment de la poche fut négative. Ce cas doit être considéré comme défavorable à la méthode et on peut souscrire aux conclusions de M. Chevassu. « La tumeur pelvienne d'H est peut-être tuberculeuse, mais j'ai presque la conviction du contraire car l'inoculation au cobaye d'un fragment de la poche a été négative ».

L'observation de M. Albert Koch concerne un sujet de vingt-sept ans qui souffrait de douleurs et de fréquence de mictions ; ses urines étaient troubles et purulentes. Ce malade présentait une ulcération tuberculeuse de la vessie visible au cystoscope. L'uretère droit peut

seul se cathétériser, l'urine est claire de ce côté. La réaction est négative; le malade est néphrectomisé; son rein contient des cavernes tuberculeuses. M. Alberto Koch attribue cette erreur de la réaction de l'antigène à un pouvoir hémolytique des urines.

En résumé seuls ces deux derniers cas sont défavorables à la méthode. La réaction de l'antigène appliquée au diagnostic de la tuberculose rénale, l'on ne tient compte que des cas convenablement contrôlés, ne fournit pas un plus grand nombre d'erreurs que les autres réactions biologiques du même ordre. Le pourcentage des erreurs ne paraît pas dépasser 2 à 3 pour 100 des examens.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Due à l'obligeance de M. Chevassu).

G... , 25 ans, entre à la clinique de Neckèr le 19 mai 1912 pour troubles urinaires datant de 1 an 1/2 avec amaigrissement. En mars 1912, le malade a contracté une blennorrhagie typique à gonocoques constatés. Il est envoyé à l'hôpital avec le diagnostic de pyélo-néphrite.

Etat actuel : Mictions fréquentes, urines troubles surtout dans le premier et le dernier verre. Rein droit volumineux. Légère obscurité à la base du poumon droit. Le 20 mai l'examen des urines vésicales montre du pus, quelques cocci et quelques amas de bacilles acido-résistants.

Le cathétérisme de l'uretère montre que le rein droit ne donne que du pus tandis que le rein gauche donne en 2 heures 1 gr. 65 d'urée à la concentration prépolyurique de 18 gr. 6 au litre.

L'examen du pus du rein droit n'y montre ni microbes ni bacilles de Koch ; pas de réaction à la polyurie aqueuse expérimentale. *Réaction de l'antigène pratiquée le 12 juin 1912 dans les urines du rein droit est positive.*

Constante d'Ambard le 13 juin.

Ur. = 0 gr. 466 K = 0.098.

Néphrectomie latérale par M. Chevassu le 15 juin 1912. Ablation du rein droit transformé en une coque purulente. Réunion par première intention. Le malade sort le 13 juillet 1912.

Revu en excellent état le 27 octobre 1912.

OBSERVATION 2 (M. Chevassu)

B. G..., 14 ans, est envoyée à la clinique de Necker par le docteur Triboulet, le 12 juin 1912, pour troubles urinaires datant de deux ans : mictions fréquentes, hématuries.

Une première réaction de l'antigène est faite par Monsieur Debré sur les urines vésicales et se montre positive.

Etat actuel : La malade urine toutes les heures et est incontinente la nuit. Les urines sont uniformément troubles, le rein droit est perceptible.

L'examen histo-bactériologique des urines recueillies aseptiquement dans la vessie montre les éléments du pus et comme agents pathogènes seulement quelques cocci.

La réaction de l'antigène est de nouveau positive.

Néphrectomie par Monsieur Chevassu le 22 juin 1912. Sans autre exploration chimique, la vessie étant inexplorable, que les chiffres d'azotémie.

Ur. = 0 gr. 455 K = 0.095.

Ablation du rein gauche volumineux et bourré de cavernes.

Réunion de la plaie par première intention. La malade quitte Necker le 27 juillet 1912.

Suites éloignées. La malade est décédée de tuberculose pulmonaire le 27 février 1913.

OBSERVATION 3 (M. Chevassu)

M., 35 ans, entre à la clinique de Necker le 24 juillet 1912 pour douleurs périnéales. Le début de l'affection remonte à 10 mois, caractérisée par des brûlures à la fin de la miction en même temps que les urines deviennent troubles. Le malade a été traité un certain temps au nitrate d'argent. Etat actuel : urines uniformément troubles ; il existe au niveau du périnée une petite nodosité roulant sous le doigt qui paraît être un kyste sébacé. Le rein droit est volumineux, la vésicule séminale droite manifestement tuberculeuse. Signes de tuberculose pulmonaire à la première période au sommet droit. Etat général médiocre, amaigrissement. L'état fâcheux de la capacité vésicale rend toute exploration intra-vésicale impossible.

La réaction de l'antigène pratiquée le 25 juillet 1912 sur les urines vésicales est positive.

Constante d'Ambard le 25 juillet :

Ur. = 0 gr. 378 K = 0 gr. 057

Le malade réagit légèrement à la polyurie aqueuse expérimentale. La néphrectomie est décidée sur cette seule exploration chimique.

Néphrectomie latérale le 19 août 1912 par M. Chevassu. Ablation d'un rein droit très bosselé rempli de cavernes. Réunion par première intention. Le malade sort après un assez long traitement vésical le 27 octobre 1912.

OBSERVATION 4 (Personnelle)

S. G. ouvrier cordier âgé de 17 ans entre le 24 octobre 1913 à Cochin-annexe dans le service du Docteur Michon salle n°3 lit n° 6.

Antécédents héréditaires : Néant.

Antécédents personnels : Néant.

Le malade se plaint d'envies fréquentes d'uriner, se renouvelant 8 à 10 fois le jour, 5 à 6 fois la nuit. Le début de ces troubles remonterait à environ deux mois.

Les mictions sont douloureuses et s'accompagnent d'élançements dans la région lombaire droite, surtout marqués à la fin de la journée et dans les fortes inspirations. Il n'a jamais eu d'hématurie.

L'examen des poumons montre de la submatité au sommet droit, à l'auscultation respiration soufflante, expiration prolongée, pas de craquements. Poumon gauche normal.

L'appareil circulatoire et l'appareil digestif sont normaux.

La prostate mal limitée présente à droite et en avant un point qui est particulièrement sensible.

Reins. — La palpation ne révèle rien de spécial à gauche ; à droite malgré une défense musculaire assez marquée le pôle inférieur du rein est perceptible et l'exploration douloureuse. Les urines sont troubles ; il n'y a ni polyurie ni pollakiurie.

La réaction de l'antigène est positive.

Un premier examen histo-bactériologique des urines montre quelques cellules épithéliales et de nombreux polynucléaires non déformés. Pas de microbes. Recherche au Ziehl négative.

De nombreux examens sont pratiqués par M. Gauthier d'abord sans résultat puis il trouve des bacilles de Koch nettement caractérisés.

Diagnostic du service : Tuberculose rénale.

OBSERVATION 5 (personnelle)

L. G..., comptable, âgé de 33 ans, entre le 11 octobre 1913 à Cochinchine-annexe dans le service du docteur

Michon, salle n° 3, lit n° 23.

Antécédents héréditaires : Néant.

Antécédents personnels : Coxalgie à l'âge de 9 ans ; paraplégie pottique par mal de Pott dorso-lombaire à l'âge de 11 ans ; en 1909 orchite bacillaire du testicule gauche. Pas de blennorragie.

Il y a environ dix-huit mois ce malade a ressenti des douleurs au niveau des deux reins plus vives à gauche qu'à droite ; ces douleurs se sont accompagnées d'hématuries peu abondantes. Un mois après les douleurs ayant disparu les mictions deviennent impérieuses, fréquentes et sont très douloureuses.

Il urine toutes les heures dans la journée, toutes les deux heures la nuit. Il entre à la clinique de Necker où on le traite pendant 5 mois par des instillations d'huile goménolée. Cette thérapeutique est suivie d'une légère amélioration, mais il persiste de la pollakiurie.

A sa sortie de l'hôpital le malade est soigné par les corps immunisants de Spengler. Son état général est amélioré, mais les phénomènes de cystite peu modifiés. Du mois d'octobre 1912 au mois de février 1913 le malade ne suit aucun traitement, puis il est remis à nouveau aux corps de Spengler jusqu'au mois de juin.

Les mictions sont un peu moins douloureuses mais toujours aussi fréquentes ; les urines deviennent troubles et le malade se décide à entrer à Cochin-annexe le 11 octobre.

Examen. — La vessie n'est pas douloureuse à la palpation. La prostate est petite, plate, non douloureuse. Le testicule droit est augmenté de volume, la queue de l'épididyme est dure et douloureuse.

Le rein droit n'est pas perceptible à la palpation ; à gauche il existe une violente défense musculaire rendant toute exploration impossible.

Les urines sont troubles ; leur volume est de 1500 à 1700 centimètres cubes par 24 heures. Il n'y a pas

d'hématuries. Mictions toutes les heures dans la journée, 4 à 5 fois la nuit.

Réaction de l'antigène positive.

L'examen du culot de centrifugation des urines montre de nombreux polynucléaires déformés mais pas de bacilles de Koch.

Diagnostic du service : tuberculose rénale.

OBSERVATION 6 (personnelle)

G. J..., 16 ans, entre à l'hôpital Cochin annexe le 9 septembre, dans le service du docteur Michon, salle 3, lit n° 13.

Antécédents héréditaires : néant.

Antécédents personnels : plusieurs crises de rhumatisme articulaire aigu. Le malade a une sœur atteinte de bronchite et de laryngite chroniques.

En juin 1913, il a remarqué que les envies d'uriner devenaient de plus en plus fréquentes et pendant les mois de juin et de juillet il a eu quelques hématuries d'ailleurs peu abondantes. Depuis cette époque il maigrit et a des sueurs nocturnes.

A son entrée à l'hôpital il urine 5 ou 6 fois le jour, 4 à 5 fois la nuit. Les mictions sont impérieuses et douloureuses. Les urines sont troubles dans les trois verres. Les hématuries sont fréquentes, tous les 3 jours en moyenne.

Tantôt ces hématuries sont totales, tantôt le premier verre est plus teinté.

Testicules et épидидymes normaux. Prostate normale. Urètre non douloureux. Grande sensibilité de l'urètre et contraction du sphincter.

L'exploration des reins ne révèle à droite rien de particulier à gauche une légère défense musculaire.

Poumons, cœur : normaux. Etat général : médiocre.

La réaction de l'antigène dans les urines vésicales est positive. L'examen microscopique montre de nombreux hématies, des leucocytes dégénérés, quelques cellules épithéliales mais pas de microbes.

Le culot de centrifugation des urines inoculés sous la peau d'un cobaye le 20 septembre fournit un résultat positif.

Diagnostic : Tuberculose rénale.

OBSERVATION 7 (personnelle)

L. H., ouvrier journalier, entre à Cochin-annexe service du docteur Michon le 4 septembre 1913.

Antécédents héréditaires : Néant.

Antécédents personnels : Néant.

Le malade vient à l'hôpital pour des douleurs du testicule droit. Il s'est aperçu il y a trois mois que ses urines étaient un peu troubles ; les mictions étaient un peu douloureuses et fréquentes surtout la nuit. Les douleurs du testicule ont débuté il y a deux mois environ. A l'examen on sent à droite la queue de l'épididyme grosse dure et douloureuse. Le malade urine 3 ou 4 fois le jour, cinq ou six fois la nuit ; l'urine est trouble dans les trois verres. La prostate est normale à droite, à gauche, un peu grosse avec un noyau induré.

Le 16 septembre, la prostate est augmentée de volume de la grosseur d'un œuf ; les mictions sont pénibles et douloureuses. L'extrémité inférieure du rein droit est perceptible. L'examen cytologique des urines pratiqué le même jour montre des polynucléaires non déformés, quelques mononucléaires et quelques hématies ; pas de microbes.

On procède à un nouvel examen le 8 octobre et l'on trouve des polynucléaires légèrement dégénérés, de rares mononucléaires, des hématies en assez grande

quantité et enfin de nombreux bacilles de Koch isolés et en amas.

L'appareil digestif est normal. Rien au cœur.

Les poumons présentent aux deux sommets de la submatité une respiration soufflante et une expiration prolongée mais pas de craquements. Etat général mauvais. Diagnostic du service : tuberculose testiculaire, tuberculose rénale.

Réaction de l'antigène positive.

OBSERVATION 8 (personnelle)

L. E..., 18 ans, clerc de notaire, entre à l'Hôtel-Dieu le 25 septembre 1913, salle Saint-Christophe, lit n° 2, dans le service du professeur Gilbert (1).

Ce jeune homme se présente à la consultation de l'Hôtel-Dieu parce qu'il a des urines troubles. Une analyse rapide décele la présence d'une quantité notable d'albumine et le médecin qui l'examine lui conseille d'entrer à l'hôpital.

Antécédents héréditaires : mère vivante bien portante, père mort il y a dix ans d'une pneumonie.

Antécédents personnels : Il y a deux ans abcès froid de la tête du premier métacarpien de la main gauche consécutif à un traumatisme (coup de marteau). Cet abcès a nécessité un curettage et est aujourd'hui cicatrisé.

Le malade a deux frères l'un de treize ans, l'autre de vingt-cinq jouissant tous les deux d'une parfaite santé. Il y a trois ans il a présenté pendant une dizaine de jours environ des hématuries qui débutaient vers deux ou trois heures de l'après-midi pour aller en augmentant d'intensité à la fin de la journée. Ces hématuries étaient totales et ne s'accompagnaient ni de polyurie ni de pollakiurie.

(1) Observation recueillie grâce à l'obligeance de M. Somier, chef de clinique.

Le malade se met au repos et elles disparaissent rapidement. En juillet 1913 les mictions deviennent fréquentes ; toutes les heures pendant la journée, deux à trois dans la nuit ; il remarque à nouveau du sang dans les urines et se décide à rentrer à Lariboisière, salle Civiale, au début du mois d'août. A l'hôpital les hématuries cessent après une semaine et les symptômes de cystite s'amendent assez rapidement. Il reste 40 jours à Lariboisière : pendant son séjour on pratique 3 cystoscopies qui montrent un orifice uretéral ulcéré, cratériforme et des lésions vésicales peu caractéristiques. A la sortie le 12 septembre il se met en quête d'une place et marche beaucoup.

La pollakiurie réapparaît immédiatement, les mictions sont extrêmement impérieuses et les urines deviennent purulentes. Il se présente le 25 septembre à la consultation de l'Hôtel-Dieu et est admis le même jour, Salle Saint-Christophe.

Depuis son entrée les urines sont alternativement troubles et claires ; leur volume atteint 1500 centimètres cubes, par 24 heures. Jamais d'hématurie.

Les mictions sont moins fréquentes le malade n'urine plus que toutes les deux heures le jour et pas la nuit.

Prostate, testicules, urètre normaux.

Le rein droit est nettement accessible.

Rien au cœur ; rien aux poumons. Etat général : bon.

La réaction de l'antigène est positive.

A un premier examen microscopique du culot de centrifugation des urines on trouve quelques cellules épithéliales et de nombreux polynucléaires déformés. Pas d'hématies, pas de microbes. Un deuxième examen fournit un résultat à peu près identique. Un troisième examen révèle la présence du bacille de Koch.

Diagnostic : Tuberculose rénale.

OBSERVATION 9 (personnelle)

U. H..., 51 ans, porteur aux Halles, entre le 3 novembre à l'hôpital Cochin-annexe, salle n° 3, dans le service du docteur Michon.

Ce malade a été soigné il y a dix ans dans le service pour une cystite gonococcique par des instillations de nitrate d'argent. Il est sorti de l'hôpital guéri ; toutefois les mictions étaient restées depuis un peu fréquentes. Il rentre à nouveau parce que depuis un mois cette pollakiurie s'est considérablement aggravée. Les mictions sont particulièrement impérieuses lorsqu'il marche et le malade porteur aux Halles est obligé de cesser absolument tout travail. Il n'a jamais eu d'hématurie.

Depuis qu'il est à l'hôpital, il urine toutes les heures le jour, 5 à 6 fois la nuit. Les urines sont légèrement troubles avec quelques filaments. La prostate est petite et plate. On peut passer un béniqué n° 43. Résidu vésical : 100 grammes.

Rien aux testicules. Les reins ne sont pas perceptibles à la palpation. Cœur, poumons normaux. Etat général bon. Diagnostic du service : cystite.

La réaction de l'antigène s'est montrée négative..

OBSERVATION 10 (personnelle)

G. J..., 45 ans, sans profession, entre à l'hôpital Cochin-annexe, salle n° 3, lit n° 3, le 20 octobre 1913.

Le malade a eu en 1909 une blennorragie qui a été soignée par des injections de permanganate de potasse ; à la suite de cette blennorragie il s'est développé une induration des corps caverneux. Depuis quelques mois le malade éprouve une gêne considérable pour uriner et la verge pendant les érections est fortement déviée à gauche.

L'exploration du canal permet assez facilement le passage d'un explorateur à boule n° 24, mais en indiquant au retour quelques brides au niveau du point induré.

31 novembre : Prostate un peu grosse sur tout le lobe gauche. Mictions toutes les heures le jour, 4 à 5 fois la nuit. Urines claires avec de légers filaments; pas d'hématuries. Les testicules sont normaux. Les reins ne sont pas accessibles à la palpation et cette manœuvre n'est pas douloureuse.

La réaction de l'antigène est négative.

Diagnostic du service : Cystite et induration néoplasique (?) des corps caverneux.

OBSERVATION 11 (personnelle)

G. E..., journalier, 52 ans, entre le 15 novembre à Cochin-annexe, service du docteur Michon Salle, lit n° 8.

Antécédents héréditaires : néant.

Antécédents personnels : Néant; pas de blennorragie.

Le malade avait été admis le 24 octobre à Cochin, pavillon Lister, dans le service de M. Schwartz pour être opéré d'une hydrocèle. L'opération a été pratiquée le 31 octobre, les suites en ont été normales quand le 11 novembre, le malade après s'être levé et avoir marché s'est aperçu qu'il urinait un peu de sang.

Le surlendemain 13 novembre, il remarque à nouveau la présence du sang dans ses urines sans pouvoir préciser si le sang est venu à la fin de la miction.

Depuis qu'il est dans le service, les hématuries ne se sont pas renouvelées sauf cependant un léger écoulement sanguin après la cystoscopie. En juin dernier le malade dit avoir uriné une fois du sang.

Les mictions au nombre de 7 à 8 le jour, 3 la nuit ne sont pas douloureuses.

Les urines sont légèrement troubles et leur volume varie entre 1200 et 1500 centimètres cubes par vingt quatre heures.

A l'examen du canal un explorateur à boule, n° 18 est arrêté au col par un spasme.

L'exploration avec un catheter Guyon ne donne rien : pas de calculs.

Prostate, testicules, reins normaux.

Au cœur un léger bruit de galop. Le foie est un peu augmenté de volume. Poumons : rien à signaler.

La cystoscopie est pratiquée le 18 novembre. Capacité vésicale normale. Au niveau du cône vésical grosse infiltration néoplasique à bourgeons saillants : surface granuleuse et facilement saignante s'étendant jusqu'à la paroi gauche de la vessie. La région du trigone es saine.

Diagnostic du service : Cystite néoplasique.

La réaction de l'antigène est négative.

OBSERVATION 12 (personnelle)

Le malade R. C., ouvrier maçon, âgé de 36 ans entre à l'hôpital Cochin-annexe service du docteur Michon, salle 3, lit n° 16, le 7 novembre pour la difficulté qu'il éprouve à uriner. Il a consulté en ville un médecin qui a diagnostiqué un abcès prostatique. Le début de ces accidents remonte à quatre iours.

Le malade a eu à l'âge de 32 ans une blennorragie qui bien soignée n'a duré qu'une quinzaine de jours et a guéri sans complications. Deuxième blennorragie il y a trois semaines. Dans l'intervalle le malade dit n'avoir rien présenté comme manifestation blennorragique ; pas de goutte, ni orchite, ni rhumatisme.

Cette deuxième blennorragie a été aussi bien traitée par des injections de permanganate mais l'écoulement ne s'est pas arrêté. Actuellement on peut faire sortir par la pression de l'urètre un pus jaunâtre du reste peu abondant. L'examen microscopique y révèle la présence de nombreux gonocoques.

La prostate est dure, irrégulière ; les lobes sont augmentés de volume et la ponction fait couler un liquide non purulent.

Le malade continue à ne pouvoir uriner et on est obligé de le sonder. La température oscille entre 38 et 39 degrés. Diagnostic du service : prostatite glandulaire diffuse. La réaction de l'antigène est négative.

OBSERVATION 13

(Due à l'obligeance de M. Heitz-Boyer)

N..., 28 ans ; pas d'antécédents héréditaires ni personnels intéressants. En 1910 la malade présente de violentes crises de douleurs rénales avec hématuries légères qui font porter le diagnostic de coliques néphrétiques.

Ces crises se reproduisent au commencement de 1911 et sont accompagnées d'émissions d'urines légèrement troubles.

M. Heitz-Boyer fait à cette époque un cathétérisme des uretères qui montre du côté droit l'existence de polynucléaires avec cocci ; il pense à une lithiasé rénale infectée. Il pratique alors des lavages du bassin et la malade est considérablement améliorée.

En novembre 1912 nouvelles crises douloureuses avec pyurie et hématuries. Un nouveau cathétérisme est pratiqué et donne le même résultat que le premier. A partir de cette époque les symptômes s'aggravent : les douleurs sont continues, augmentent d'intensité, les urines purulentes. On procède à plusieurs reprises à des

examens de laboratoire au point de vue histo-bactériologique : les urines contiennent la plupart du temps des hématies, des cellules épithéliales, de nombreux polynucléaires et des cocci assez abondants.

Il n'y a pas de bacilles de Koch sur lames.

Plusieurs cobayes sont inoculés avec les urines : deux fois 4 cobayes ne furent pas tuberculisés ; seule la dernière série de cobayes inoculés fin avril 1913 présente des lésions spécifiques de tuberculose.

Les derniers cobayes furent d'ailleurs sacrifiés bien après l'opération. Par contre la réaction de l'antigène pratiquée à 5 reprises différentes, les 9 juillet, 26 octobre, 16 décembre 1912, 11 mars, 20 avril 1913 se montra toujours positive avec les urines du rein gauche.

Au point de vue chimique l'examen montrait une déficience de plus en plus marquée du rein droit tant au point de vue de la fonction ureique que de l'élimination de l'eau. Devant ces données, le rein droit ayant un fonctionnement presque nul. M. Heitz-Boyer se décida à pratiquer une néphrectomie. A la coupe le rein présentait au niveau du bassinnet des granulations typiques, au pôle supérieur existaient également des tubercules et une petite caverno communiquait avec le bassinnet. Les suites opératoires furent des plus simples ; la malade revue plusieurs mois après est complètement guérie et présente un état général très satisfaisant et aucun symptôme urinaire.

OBSERVATION 14 (Service du Dr Léon Bernard)

X..., hôpital Laënnec, salle Chomel, lit n° 16. Tuberculose pulmonaire, état cachectique, aucune manifestation rénale. Réaction de l'antigène négative le 23 octobre 1913. Inoculation au cobaye négative. A l'au-

topsie pas de lésions tuberculeuses des reins. Néphrite diffuse.

OBSERVATION 15

(Service du Dr Léon Bernard)

V..., hôpital Laënnec, salle Chomel, lit n° 3. Tuberculose pulmonaire avancée sans manifestation rénales. Réaction de l'antigène négative le 11 mars 1913. Inoculation au cobaye négative. A l'autopsie pas de tuberculose rénale. Reins peu altérés.

OBSERVATION 16

(Service du Dr Léon Bernard)

C..., hôpital Laënnec, salle Piory, lit n° 14. Tuberculose pulmonaire. Entérite tuberculeuse. Pas de symptômes du côté des reins. Inoculation négative. Réaction de l'antigène négative le 10 septembre 1913.

Résultats

Nous avons donc pu confirmer par l'étude de 9 cas (observation n° 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12) la valeur de la réaction de l'antigène. Sur ces observations 5 fois la réaction fut positive, 4 fois négative.

La réaction s'est montrée d'accord avec les données cliniques et les autres réactions de laboratoire.

Dans tous les cas de tuberculose rénale la réaction fut positive, au contraire nous l'avons trouvée négative dans les affections non tuberculeuses des voies urinaires. Ces faits viennent à l'appui des résultats obtenus par MM. Debré et Paraf. Nos observations ont été recueillies pour la plupart à l'hôpital Cochin-annexe chez M. le Dr Michon, à qui nous exprimons toute notre reconnaissance pour avoir bien voulu nous admettre dans son service.

Nous avons pratiqué la réaction de l'antigène dans trois cas de tuberculose pulmonaire chronique chez des malades ne présentant pas de manifestations tuberculeuses au niveau des reins ; la réaction de l'antigène s'est montrée négative ; il s'agit donc bien d'une réaction spécifique permettant d'affirmer l'existence d'une lésion tuberculeuse localisée.

Par contre dans trois cas examinés à Necker sous la

direction de M. Chevassu (dont nous avons pu apprécier toute la bienveillance) la réaction de l'antigène a fourni un résultat positif et permis de poser un diagnostic rapide et certain de tuberculose rénale alors que les symptômes cliniques permettaient d'hésiter entre différentes affections et que les réactions de laboratoire n'avaient donné aucun résultat.

Les opérations pratiquées sans attendre les résultats des inoculations aux cobayes permirent de vérifier l'exactitude de la réaction.

Ces résultats confirment l'opinion émise par M. Chevassu à la suite de son étude de la réaction de l'antigène, parue en février 1912 dans la *Presse Médicale*. Cet auteur sur 80 réactions de l'antigène dont 44 avaient été contrôlées ne signalait que 3 réactions probablement inexactes. Deux de ces réactions ont été examinées en détail au chapitre des erreurs de la réaction. M. Chevassu a d'ailleurs développé les raisons pour lesquelles il ne se permettait pas d'affirmer l'inexactitude de ces 3 réactions.

Enfin l'analyse de l'observation n° 13 que M. Heitz-Boyer a bien voulu nous permettre de publier est une démonstration évidente de la fidélité et de la délicatesse de la réaction de l'antigène. Pratiquée à plusieurs reprises elle s'est toujours et dès le début montrée positive, alors que les symptômes cliniques avaient fait admettre le diagnostic de lithiase rénale et que les examens de laboratoire, recherche des bacilles et inoculations aux cobayes s'étaient montrés impuissant à déceler l'existence d'une tuberculose rénale.

CONCLUSIONS

I. — Il est intéressant de mettre en évidence la présence d'un antigène tuberculeux dans les urines. La réaction de l'antigène est une méthode qui permet d'arriver à ce résultat.

II. — La technique de la réaction de l'antigène est relativement aisée et peut être pratiquée dans les laboratoires où l'on emploie les différentes réactions de fixation et notamment la réaction de Wassermann.

III. — Dans la presque unanimité des cas, la réaction de l'antigène fournit des résultats rapides « la réaction est d'une fidélité très grande et même particulièrement délicate. » Kindberg.

IV. — Même si l'on prend soin de ne négliger aucun des tubes témoins, la réaction de l'antigène est susceptible de fournir une réponse erronée, mais les erreurs de la réaction ne s'observent que dans la proportion de 2 à 3 pour 100 des cas ; cette proportion est voisine de

celle que l'on observe dans toutes les réactions biologiques du même ordre.

V. — Les cas où la réaction de l'antigène est impraticable sont exceptionnels en employant certains artifices qui permettent d'annihiler le pouvoir anti-complémentaire des urines à examiner.

VI. — « Pour le diagnostic de la tuberculose rénale la réaction de l'antigène laisse bien loin derrière elle les procédés de recherche que nous possédions jusqu'alors ». (Chevassu).

VII. — La réaction de l'antigène chez les tuberculeux pulmonaires chroniques quel que soit le degré des lésions, est habituellement négative, si ces malades ne présentent aucune localisation bacillaire au niveau des voies génito-urinaires.

Vu : le Président de Thèse,

M. LETULLE.

Vu : Le Doyen,

LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.

L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROBERT DEBRÉ et JEAN PARAF. — Une nouvelle application de la réaction de Bordet-Gengou, la réaction de l'antigène, *C. R. Soc. biologie*, séances du 8-16-23 juillet et 28 octobre 1911. La réaction de l'antigène, Soc. d'études scientifiques de la tuberculose. Séance du 3 novembre 1911. La réaction de l'antigène. Son application au diagnostic de la tuberculose rénale, *Paris Médical*, 3 août 1912, p. 245. Congrès de l'avancement des sciences, septembre 1911, Reims. Congrès de Rome 1912.
2. ROBERT DEBRÉ. — Soc. d'études scientifiques de la tuberculose, séance du 11 juillet 1912, p. 136. Discussion sur la teneur en sensibilisatrices des sérums antituberculeux.
3. BILLON. — La réaction de l'antigène. *Biologie médicale* n° 9, novembre 1912, p. 396.
4. CASTAIGNE. — *Journal médical française*. Numéro consacré à la tuberculose rénale chronique, page 452, 16 novembre 1912.

5. M. CHEVASSU. — Valeur de la réaction de l'antigène de MM. Debré et Paraf pour le diagnostic rapide de la tuberculose rénale *Presse médicale*, n° 17, 28 février 1912, Soc. de chirurgie, séance du 7 juillet 1912. Rapport sur le traitement de la tuberculose, Rome, avril 1912. *Bulletin de l'Association française d'Urologie*, 1913. Notes sur la réaction de Debré et Paraf.
6. LÉON BERNARD. — Rapport au congrès de l'Association française d'Urologie, 1913, p. 67. L'albuminurie solitaire des tuberculeux, *Progrès Médical*, 11 avril 1913. Néphrite hydropigène tuberculeuse et amyloïde rénale, *Paris-Médical*, 13 juillet 1913.
7. M. HEITZ-BOYER. — Diagnostic rapide de la tuberculose rénale par une nouvelle méthode (Réaction de l'antigène dans les urines). *Journal d'Urologie*, n° 1, janvier 1912. *Association française d'urologie*.
8. HODGE et GORODITCH. — Traité d'urologie, p. 713.
9. LÉON KINDBERG. — Étude sur le rein des tuberculeux. Thèse de Paris, 1913, p. 68 et suivantes.
10. ALBERTO KOCH. — Le diagnostic de la tuberculose urinaire par la recherche de l'antigène tuberculeux. Réaction de Debré-Paraf. Thèse de Santiago de Chili, 1912.
11. PASQUEREAU. — Présentation de deux reins tuberculeux. *Gazette médicale de Nantes*, 29 mars 1913 p. 249.
12. BRAUN et CRUET. — *Annales des maladies des or-*

ganes génito-urinaires. Année 1909. Le diagnostic précoce de la tuberculose rénale.

13. AUCHÉ et PORTMANN. — Réunion biol. de Bordeaux, juillet 1913. *C. A. Soc. Biol.*, 28 juillet 1913.
14. ARMAND DELILLE. — L'œuvre médico-chirurgicale n° 55. Le mécanisme de l'immunité. Antigène. Anticorps et déviation du complément.
15. DESNOS et H. MINET. — Traité des maladies des voies urinaires.
16. POUSSE. — Contribution à l'étude de la tuberculose rénale. *Annales génito-urinaires* 1905.
17. BRAULT. — L'action de la tuberculose sur le rein. *Presse Médicale*, Paris 1901.

